

シンポジウム 8 : 尿路結石症 一再発なく人生 100 年を過ごすために

基礎研究を尿路結石診療にどのように活かすか？

名古屋市立大学大学院 医学研究科腎・泌尿器科学分野

海野 怜*・安井孝周

抄録：

私たちは、尿路結石モデルマウスを確立し、「腎結石が自然消失する」という興味深い現象を捉えることに成功した。その機序として、尿細管上皮細胞におけるオートファジーによる細胞保護作用やマクロファージ (M ϕ) による貪食作用が関わることを見出した。これらをターゲットとした、オートファジー活性を亢進させる mTOR 阻害薬、抗炎症作用を示す M2 M ϕ 誘導薬の腎結石予防効果を動物実験において確認した。

また、近年腸内細菌叢とさまざまな疾患との関連が報告されていることに着目し、尿路結石と腸内細菌叢との関わりを検討した。尿路結石患者と健常者における腸内細菌叢の 16S rRNA 遺伝子を比較したところ、尿路結石患者群では腸内細菌叢の多様性の低下とともに酪酸産生菌の割合が減少していることを見出した。そして、尿路結石モデルマウスへの酪酸投与により炎症や細胞傷害が抑制され、尿路結石形成が抑えられることを発見した。

さらに、より効率的かつ、多臓器への副作用を軽減させるために、これらの薬剤を直接腎臓に作用させる目的で、ナノ粒子による Drug Delivery System に着目し研究を行っている。

(西日泌尿. 87 : 182-183, 2025)

キーワード：尿路結石，基礎研究，オートファジー，マクロファージ，腸内細菌叢

私たちは、シュウ酸前駆物質であるグリオキシル酸 (GOX) 誘発尿路結石モデルマウスを確立し、その過程で、オステオポンチン (OPN) が結晶の付着・凝集を亢進することを報告した。さらに、「腎結石が自然消失する」という興味深い現象を捉えることに成功し、その機序として、尿細管上皮細胞におけるオートファジーによる細胞保護作用や、マクロファージ (M ϕ)、褐色脂肪細胞による貪食作用や抗炎症作用がそれぞれ関わることを見出した。これらをターゲットとした、OPN 抗体の投与、オートファジー活性を亢進させる mTOR 阻害薬、抗炎症作用を示す M2 M ϕ 誘導薬、褐色脂肪を活性化させる β 3 アドレナリン受容体作動薬の腎結石予防効果も動物実験において確認した。また結石形成過程において、低酸素状態が腎尿細管細胞内の炎症や酸化ストレスの上昇に寄与し、結石形成を促進する可能性を明らかにし、低酸素誘導因子である hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) の制御により結石形成が抑制されることをマウスモデルで証明した。

また、近年腸内細菌叢とさまざまな疾患との関連が報告されていることに着目し、尿路結石と腸内細菌叢との関わりを検討した。尿路結石患者と健常者における腸内細菌叢の 16SrRNA 遺伝子を比較したところ、尿路結石患者群では腸内細菌叢の多様性の低下とともに酪酸産生菌の割合が減少していることを見出した。そして、結石モデルマウスへの酪酸投与により炎症や細胞傷害が抑制され、尿路結石形成が抑えられることを発見した。

これら基礎研究結果を尿路結石診療に活かすためには、以下の三つの課題を解決する必要があると考える。一つ目は、結石形成のみを特異的に抑制することであり、その他の臓器に対して負の影響をできるだけ抑える必要がある。そこで我々は、ナノ粒子による Drug Delivery System に着目し研究を行っている。上記で結石の抑制効果が認められた薬剤を直接腎臓に作用させ、より効率的かつ、多臓器への副作用を軽減させることを目標としている。二つ目として、尿路結石の成因は単一ではなく、多因子により起こることである。そこで、機械学習に着目している。近年、機械学習を医用画像診断や合併症予測などに活用することが試みられており、私たちは健診データを用いた尿路結石の実用的な発症予測モデルを開

* 〒467-8601 愛知県名古屋市長区瑞穂区瑞穂町川澄1
TEL 052-853-8266, FAX 052-852-3179
E-mail unno@med.nagoya-cu.ac.jp

発した。日常診療で収集可能なデータを使用しており、将来の臨床応用に向けて改良中である。また、尿路結石再発患者の尿路解剖に着目し、AIを活用したCTでの自動セグメンテーションソフトウェアを開発中である。臓器の自動抽出後、正確な結石体積、尿管・腎盂径の測定や腎盂形態分類が可能となる。これら二つのAIを駆動させ、高精度な尿路結石の再発予測をし、再発リスクの高い患者を対象とした行動変容・薬物治療プログラムの構築を目指している。三つ目として、単一細胞レベルでの分子生物学的検討の必要性がある。これまでの動物

モデルや、ヒト検体を用いた検討は全て、組織の平均を表した結果に過ぎず、個々の細胞の遺伝子やタンパクの発現解析が難しかった。著者らは、Single cell RNA sequencingを用いたヒト腎臓検体の解析を行い、炎症性Mφが結石形成部位に多数認められる一方で、オートファジー関連遺伝子を発現する細胞が他の部位と比べ少ないことがわかり、炎症を起点とした尿路結石形成のメカニズムが明らかになってきている。

今後臨床応用を目指して、基礎から臨床への飛躍が求められる。

HOW CAN BASIC RESEARCH BE APPLIED TO THE TREATMENT OF UROLITHIASIS ?

REI UNNO AND TAKAHIRO YASUI

Department of Nephro-urology, Nagoya City University
Graduate School of Medical Sciences, Aichi, Japan

Abstract

We have successfully established a urinary stone model mouse and captured the intriguing phenomenon of "spontaneous disappearance of kidney stones." We discovered that mechanisms such as autophagy-mediated cellular protection in renal tubular epithelial cells and phagocytic activity by macrophages (Mφ) are involved in this process. (Nishinoh J. Urol. **87**: 182-183, 2025)

key words: basic research, urolithiasis, autophagy, macrophage, gut microbiota